FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

238

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Geneviève RAYNAUD, née CHARPIN

Née le 31 mars 1934, à Saint-Mandé (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

LES PSEUDO-HERMAPHRODISMES FÉMININS

FORMES ÉTIOLOGIQUES ET CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : RAYNAUD

Prénom : GENEVIÈVE

Nom de Jeune Fille : CHARPIN

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

RAYNAUD (GENEVIÈVE), née CHARPIN — Les pseudo-hermaphrodismes féminins. Formes étiologiques et considérations thérapeutiques. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....).

RAYNAUD (GENEVIÈVE), née CHARPIN — Les pseudo-hermaphrodismes féminins. Formes étiologiques et considérations thérapeutiques. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....).

RAYNAUD (GENEVIÈVE), née CHARPIN — Les pseudo-hermaphrodismes féminins. Formes étiologiques et considérations thérapeutiques. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....).

RAYNAUD (GENEVIÈVE), née CHARPIN — Les pseudo-hermaphrodismes féminins. Formes étiologiques et considérations thérapeutiques. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0074

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Geneviève RAYNAUD, née CHARPIN

Née le 31 mars 1934, à Saint-Mandé (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

LES PSEUDO-HERMAPHRODISMES FÉMININS

FORMES ÉTIOLOGIQUES ET CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

Président : M. LAMY. Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER.

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :*	Lortat-Jacob (J.-L.); - *Cochin :* Leger (L.); - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.); - *Pitié :* Cordier (G.); - *Saint-Antoine :* Gosset (J.); - *Salpêtrière :* Sicard (A.); - *Tenon :* Olivier (Cl.).
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).
Pathologie exotique : M. Schneider (J.)
Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); A... son (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafo... cade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H... Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A... Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (... Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);
Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (...
Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (... Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laure... (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (...
Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Cour... get (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (C... Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C... *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Isra... (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch...
Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duc... (D.); Flavigny (H.).
Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebv... (J.); Michel (J.-R.).
Rhumatologie : M. Massias (P.).
Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P... Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (C... Fleury (R.); Grellet (M.).
Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P... Labet (R.); Marche (J.).
Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A... Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).
Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R...
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*
Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. c...*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)
Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le No... (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F... Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissert... tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'e... n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES TROIS ENFANTS

JEAN-MICHEL - CHRISTOPHE - LAURENCE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY

Professeur de Génétique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Le terme de pseudo-hermaphrodisme désigne une anomalie dans laquelle l'aspect des organes génitaux externes est opposé au sexe de la gonade et de la chromatine. Il y a *pseudo-hermaphrodisme masculin ou androgynoïde quand, malgré la présence de testicules et de canaux déférents,* ainsi qu'une *chromatine masculine,* les *organes génitaux externes sont plus ou moins vulviformes.* Dans le *pseudo-hermaphrodisme féminin* ou *gynandroïde,* malgré une *chromatine féminine,* des *ovaires,* des *trompes* et un *utérus normaux,* l'aspect des organes génitaux *externes est plus ou moins masculin.*

Si les causes mêmes des pseudo-hermaphrodismes sont nombreuses et parfois mal connues, leur mécanisme est en définitive relativement simple et assez bien établi depuis les travaux de JOST et de RAYNAUD. En l'absence d'hormones sexuelles, les voies génitales se développent dans le sens *féminin.* Les œstrogènes n'ont aucune action à cette période. Au contraire, les androgènes auxquels le fœtus est très sensible virilisent les voies génitales quel que soit le sexe de la chromatine et des gonades.

La différenciation du sinus uro-génital, du tubercule génital, des replis et des bourrelets génitaux s'effectue entre la septième et la douzième semaine de la vie intra-utérine. Une insuffisance de sécrétion androgène par le testicule fœtal, à cette époque, provoque les diverses lésions du pseudo-hermaphrodisme masculin ou androgynoïde. *C'est une imprégnation du fœtus femelle par des androgènes d'origines variées* qui donnera lieu aux divers aspects du pseudo-hermaphrodisme féminin ou gynandroïde avec persistance des voies uro-géni-

tales, coalescence plus ou moins importante des replis et même des bourrelets génitaux, développement péniforme du clitoris.

Si les androgènes n'interviennent qu'après le milieu du quatrième mois de la gestation, seul le tubercule génital se développe en un clitoris trop volumineux, mais sans autre anomalie vulvaire.

Nous envisagerons successivement, au cours de cette étude, les diverses variétés de pseudo-hermaphrodisme féminin ou gynandroïde. Il s'agit essentiellement de *variétés étiologiques* en fonction *de la provenance des androgènes divers* ayant, lors du premier tiers de la vie intra-utérine, imprégné un fœtus femelle au point de réaliser les modifications caractérisant le pseudo-hermaphrodisme féminin.

Quatre variétés étiologiques de pseudo-hermaphrodisme féminin peuvent être individualisées à l'heure actuelle :

1) *Les hyperplasies virilisantes des surrénales :* trouble héréditaire de la synthèse du cortisol.

2) Les virilisations fœtales secondaires à une *tumeur virilisante de la mère.*

3) Les virilisations fœtales secondaires à l'*administration pendant la grossesse d'hormones virilisantes.*

4) *Les formes cryptogénétiques.*

C'est dans cet ordre que nous entreprendrons l'étude de ces formes étiologiques des pseudo-hermaphrodismes féminins.

CHAPITRE I

Pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie congénitale des surrénales

Les hyperplasies congénitales de la surrénale constituent un groupe d'affections dont la cause première est un défaut héréditaire de synthèse du cortisol. L'insuffisante production du cortisol libère l'élaboration d'A.C.T.H. par l'hypophyse. Cet excès d'A.C.T.H. entraîne l'hyperplasie cortico-surrénale.

Ce trouble de synthèse du cortisol semble dû à trois anomalies possibles :

1° *Défaut de 21-hydroxylation* de la 17-hydroxy-progestérone.

2° *Défaut de 11-hydroxylation* de la 11-désoxy-17-hydroxy-progestérone.

3° Défaut probable du passage des stéroïdes delta-5 en stéroïdes delta-4.

Les deux premiers types sont masculinisants car ils mènent à un excès de formation d'androgènes surrénaux.

Le premier type peut s'accompagner d'*un syndrome de perte de sel par les urines aboutissant alors au syndrome de Debré-Fibiger.*

Le deuxième type où la production de désoxycorticostérone est élevée, présente une hypertension artérielle fréquente.

Le volume des surrénales est accru d'une fois et demie à deux fois. Cette hyperplasie est plus ou moins visible au rétro-

pneumo-péritoine sur lequel les contours glandulaires peuvent être moins concaves que normalement. L'examen histologique montre que l'hyperplasie porte davantage sur la réticulée, la fasciculée et la glomérulée n'étant cependant pas respectées.

Il est généralement admis qu'il s'agit d'une *maladie récessive* non liée au sexe, comme le suggère le fait qu'elle ne se manifeste que dans une seule génération et peut atteindre deux jumeaux. Cette affection est relativement rare. Sa *fréquence* est estimée à 1/67.000 par CHILDS et ses collaborateurs. On décrit un excès de filles atteintes par rapport aux garçons, ce qui peut représenter une objection à la théorie de l'hérédité par gène autosomique récessif : 83 filles sur 100 cas dans la série de BENLINCK, et 53 filles sur 76 cas dans la série de CHILDS.

Mais cette prédominance dans le sexe féminin n'est, pour L. WILKINS comme pour A. PRADER, qu'une apparence liée à la plus grande facilité du diagnostic chez la fille que chez le garçon. CHILDS retrouve en effet la proportion d'un garçon atteint pour une fille atteinte en étudiant de près tous les membres de la fratrie d'un sujet atteint.

Le déficit de la 21-hydroxylation et celui de la 11-hydroxylation ne se rencontrent pas dans la même fratrie. Par contre, dans le premier cas, on se heurte à des avis contraires. Pour les uns, la forme virilisante pure et la forme avec perte de sel ne se rencontreraient pas dans la même fratrie, alors que pour les autres on retrouverait les deux formes dans la même famille; il s'agirait alors de mutations allergiques.

La *gravité* de l'affection, principalement appréciée par le degré des anomalies génitales, est également *familiale,* c'est-à-dire que l'âge où l'affection se développe chez le fœtus est également régi par les lois de l'hérédité.

Dans la vaste étude d'ensemble qu'il a publiée en 1955, T. IVERSEN, sur 135 cas, retrouve 24 % de frères et sœurs atteints, et S. WOLFF a même publié une observation intéressant deux jumeaux vrais. Dans le même ordre d'idées, on a montré récemment que dans la famille d'un enfant atteint d'un syndrome de Debré-Fibiger, l'épreuve à l'A.C.T.H. permettait

d'obtenir une élimination élevée du prégnanetriol (témoin biologique du défaut de synthèse du cortisol) chez certains hétérozygotes, et le taux de consanguinité tout d'abord jugé très bas semble nettement plus élevé.

Il est certain, enfin, qu'il existe des formes de cette affection *débutant après la naissance* (Jones, 1953; Gold, 1958; Decourt et Jayle, 1960) et *même à l'âge adulte,* mais alors il ne peut y avoir pseudo-hermaphrodisme. Les organes génitaux externes sont normaux et la maladie ne produit qu'un virilisme pilaire, des troubles des règles et un développement un peu exagéré du clitoris.

A. — ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES HYPERPLASIES PAR DEFAUT DE LA 21-HYDROXYLATION

Elle se présente sous deux aspects :

1° *Hyperplasie virilisante pure.*

2° *Hyperplasie virilisante avec syndrome de perte de sel* qui représente un diagnostic d'urgence de la médecine du nourrisson devant un état de collapsus : le *syndrome de Debré-Fibiger.*

L'hyperplasie surrénale avec perte de sel partage avec l'hyperplasie virilisante pure, une partie de son mécanisme :

— le taux élevé dans les urines des 17-cétostéroïdes;

— l'augmentation de l'A.C.T.H. sanguin;

— l'apparition d'une très importante prégnanetriolurie;

font conclure dans les deux formes à une insuffisance de la 21-hydroxylase provoquant un bloc de l'hormono-synthèse se situant entre la 17-hydroxyprogestérone et la 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone.

La conséquence immédiate en est le défaut de synthèse du cortisol. Pour essayer de corriger cette insuffisance, il s'ensuit un excès de sécrétion d'A.C.T.H. stimulant les activités surrénales qui sont sous son contrôle et dont la synthèse

n'est pas bloquée, notamment celle des androgènes. Ceci explique la virilisation des organes génitaux chez la fille et la maturation staturale et osseuse anormalement rapide. L'anomalie ne peut d'ailleurs se produire qu'à un moment déterminé de l'évolution fœtale, c'est-à-dire après le troisième mois, date de formation de l'utérus, et avant le cinquième mois, date à laquelle s'achève la structure du vagin et de l'urèthre.

I) Description clinique du syndrome de virilisation

1) Organes génitaux externes :

A ce niveau, il se traduit par deux signes toujours présents mais variables dans leur degré :

— l'*hypertrophie clitoridienne* qui existe à la naissance ou n'apparaît que dans les mois qui suivent et de degré variable;

— la *tendance à la fusion des grandes lèvres* et la *persistance du sinus uro-génital* qui est capitale à retrouver.

Celui-ci traduit en effet une véritable embryopathie et une virilisation pré-natale précoce entre le troisième et le cinquième mois de la vie fœtale. Ce sinus uro-génital doit être précisé par l'examen local et la génitographie avec un produit de contraste.

Il revêt différents aspects de plus en plus masculinisés :

— sinus de petite taille donnant l'aspect d'un urèthre hypospade où s'abouche le vagin;

— sinus de grande taille donnant l'aspect d'un vagin où s'abouche l'urèthre;

— vagin borgne ne communiquant pas avec un urèthre en apparence hypospade.

Le premier de ces aspects est le plus fréquent.

A titre exceptionnel, on peut noter à l'extrême : ou des organes génitaux externes féminins normaux avec abouchement séparé de l'urèthre et du vagin, ou une masculinisation

très poussée avec un urèthre pénien communiquant avec le vagin, faisant considérer ces sujets comme des mâles cryptorchides. Le diagnostic ne sera redressé qu'à l'intervention, mettant en évidence l'existence d'un utérus et de deux ovaires.

Dans le cas où l'on hésite sur le sexe de l'enfant, il est facile de vérifier *le sexe chromatinien,* notion développée à partir de 1955 à la suite des observations de Barr. Elle implique la recherche et le dénombrement des masses chromatiniennes nucléaires au niveau des polynucléaires du sang, des cellules de la peau sur biopsie ou des cellules de la muqueuse buccale obtenues par frottis. La chromatine présente des particularités différentes dans chaque sexe. Chez la femme, le noyau cellulaire comporte un corpuscule chromatinien métachromatique situé contre la surface interne de la membrane nucléaire. Ce corpuscule n'existe pas chez l'homme.

Le *sexe chromosomique,* plus précis que le sexe chromatinien, est le nombre et la nature des chromosomes sexuels sur culture de tissus; pour la femme : 44 autosomes et 2 hétérochromosomes XX.

2) Organes génitaux internes :

Les organes génitaux internes sont *féminins.* Il existe un utérus dont le col est souvent visible à l'uréthroscope, deux trompes et des ovaires.

L'étude des ovaires mérite quelques détails. Codaccioni et Ruf ont fait une revue récente des 30 cas qui ont été l'objet d'un examen minutieux.

— 14 cas étudiés pendant l'enfance comprennent :
  — 8 cas avec des ovaires infantiles normaux;
  — 5 cas, les plus près de la puberté, avec des altérations discrètes, épaississement de l'albuginée, ébauche de polykystose sans lutéinisation;
  — 1 fille de treize ans avait déjà des lésions rappelant celles du syndrome de Stein-Leventhal.
— 10 cas examinés après seize ans comportent :
  — 2 cas avec des ovaires hypotrophiques;
  — 5 cas avec un aspect voisin du Stein-Leventhal;

— 3 cas avec des lésions plus ou moins associées de polykystose et d'épaississement de l'albuginée.

— La lutéinisation a été observée 4 fois.

L'hypothèse selon laquelle la précocité et l'intensité de l'imprégnation par les androgènes provoquent l'atrophie, et qu'une imprégnation plus tardive et moins forte conduit aux lésions de polykystose avec épaississement de l'albuginée, est plausible.

L'excès d'hormones mâles dans cette affection ne va du reste pas limiter son action à la période fœtale et à la virilisation des organes génitaux externes : continuant toute la vie, sauf intervention thérapeutique, il va réaliser une croissance prématurée et une freination de la puberté normale.

La croissance est accélérée, aboutissant à une maturation somatique en avance sur l'âge chronologique : taille, poids et âge osseux sont en avance sur l'âge réel de la malade, mais on aboutit à une disparition précoce des cartilages de conjugaison et donc à une taille définitive inférieure à la normale. Cette croissance accélérée se double de l'apparition précoce de la pilosité pubienne vers l'âge de deux ans, de la pilosité axillaire à cinq ans dans les formes typiques. Vers dix ans, l'acné apparaît, la voix devient grave. Le développement psychique, par contre, ne suit pas ce rythme accéléré et correspond à l'âge chronologique. Les impulsions sexuelles sont largement conditionnées par le sexe assigné et l'éducation (Hamson), mais elles restent ambiguës.

La puberté normale ne se produit pas. Les seins restent atrophiques. Les règles n'apparaissent pas. Exceptionnellement, cependant, dans des formes moins intenses, il peut se produire des menstruations rares et peu abondantes (Milcou).

II) Les désordres biologiques

1) L'élévation du taux des 17-cétostéroïdes urinaires affirme l'hyperandrogénie. Pour avoir de la valeur, le résultat doit être supérieur à 2 mg/litre, et les chiffres habi-

tuellement trouvés les dépassent plus ou moins largement pour atteindre 30 à 50 mg et plus après l'âge de douze ans.

Rappelons qu'à l'état normal, leur élimination est pratiquement nulle jusqu'à l'âge de huit ans, puis augmente de 1 mg par an environ jusqu'à l'âge de quinze ans.

2) Plus essentielle encore est la CONSTATATION DANS LES URINES DE PRÉGNANETRIOL dont la présence traduit le trouble métabolique caractéristique de la maladie.

C'est en effet un dérivé urinaire de la 17-hydroxyprogestérone précurseur normal du cortisol. Pratiquement absent des urines normales, le taux d'élimination augmente ici considérablement, atteignant 30 mg chez l'enfant et 50 mg chez l'adulte.

3) LES ŒSTROGÈNES urinaires peuvent également être AUGMENTÉS.

4) Par contre, les métabolites du cortisol, c'est-à-dire les 17-HYDROXYCORTICOÏDES URINAIRES SONT ÉLIMINÉS A DES TAUX FAIBLES.

Dans les cas où l'on hésite, *deux épreuves* sont d'un grand intérêt :

— *l'épreuve à l'A.C.T.H. majore* ces troubles de façon brutale. Mais elle est dangereuse chez le nourrisson; elle risque en effet de précipiter l'apparition de signes cliniques comparables à ceux de l'insuffisance surrénale suraiguë susceptibles d'entraîner la mort;

— *l'épreuve de freinage* par la cortisone ou la déxaméthazone supprime les anomalies hormonales.

LE SYNDROME DE DEBRE-FIBIGER

Au syndrome précédemment décrit, s'ajoute ici un cortège de signes ayant pour base une carence sodique plus ou moins grave par fuite rénale. L'insuffisance de désoxycorticostérone en est peut-être la cause, celle de l'aldostérone semblant inconstante. Mais surtout le syndrome est aggravé par l'A.C.T.H. Aussi l'intervention de stéroïdes anormaux excréteurs de

sodium du type de ceux actuellement synthétisés y semble probable.

Les premiers signes se manifestent après un intervalle libre de quelques jours à quelques semaines et les débuts plus tardifs sont exceptionnels. Il s'agit donc en pratique d'une maladie du nouveau-né ou du nourrisson dont les signes sont ceux d'une insuffisance surrénale grave avec troubles digestifs et déshydratation importante, crises de collapsus et perturbations hormonales.

1) Troubles digestifs à type de vomissements, diarrhée, athrepsie sans cause décelable mais qui s'accompagnent rapidement d'une chute de poids brutale.

2) Crises de collapsus spontanées ou déclenchées par une cause minime : cyanose, froideur des extrémités, pouls incomptable, dérèglement thermique, arythmie, somnolence ou convulsions.

Malgré un traitement énergique qui doit être mis immédiatement en œuvre, la mort peut survenir de façon soudaine.

3) Perturbations hormonales :

Dans le sang :

— Chute de la natrémie au-dessous de 125 mEq/l.
— Chute de la chlorémie au-dessous de 95 mEq/l.
— Chute des bicarbonates au-dessous de 18 mEq/l.
— Augmentation de la kaliémie au-dessus de 6 mEq/l. Cette augmentation se traduisant par des modifications de l'électrocardiogramme : surélévation de ST et onde T ample et pointue.

Dans les urines :

L'élimination du chlore et du sodium continue à être importante à des taux normaux ou même élevés, ce qui est d'autant plus anormal qu'il s'agit d'un enfant qui vomit.

Cette *persistance d'une chlorurie,* très appréciable malgré la déshydratation, extériorise la fuite urinaire du chlorure de sodium caractéristique de l'insuffisance surrénale.

B. — ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES HYPERPLASIES PAR DEFAUT DE LA 11-HYDROXYLATION

Elles sont *beaucoup moins fréquentes* que le type précédent. Shepard, Clausen et Wilkins en ont rapporté des exemples. Dans une statistique de Wilkins, nous en trouvons 3 cas sur 62, et Bricaire en relève 10 cas en tout dans la littérature en 1960.

Nous devons l'étude biologique de ce type à Eberlein et Bongiovanni qui ont mis en cause le défaut de la 11-hydroxylation : il y a production excessive du composé S et de désoxycorticostérone qui sont probablement responsables de l'hypertension artérielle. Les mêmes mécanismes que précédemment entraînant l'excès d'androgènes.

Plusieurs observations ont été rapportées récemment de cette forme biochimique où manquait l'hypertension artérielle (Gandy, Chaptal et coll.).

L'âge des sujets est variable : deux ans et demi à dix-huit ans. Le caractère familial est suggéré par certaines observations, mais la série est trop courte pour permettre une étude génétique précise.

Les signes cliniques, évolutifs et biochimiques sont identiques à ceux de la 21-hydroxylation, à l'exception de trois points :

1) La présence d'une hypertension artérielle modérée et permanente n'étant pas sensiblement abaissée par la régitine, mais disparaissant sous l'action freinatrice de la cortisone ou de la déxaméthazone pour réapparaître lorsque celle-ci est suspendue.

2) Absence constante de syndrome de perte de sel.

3) Absence d'élimination urinaire abondante du prégnanetriol, mais par contre les 17-hydroxycorticoïdes sont

AUGMENTÉS DANS LES URINES où, dosés par la technique de PORTER et SILBER, ils peuvent atteindre 30 mg (Gilbert DREYFUS) et même 93 mg (DYRENFURTH).

Il en est de même dans le plasma sanguin. Le fractionnement des corticoïdes urinaires ou sanguins révèle que *l'on ne retrouve pas :*

— de composés oxygénés en 11, de composé E (cortisone), de composé F (cortisol), de composé B (corticostérone) dans le sang;

— de dérivés tétrahydro E, tétrahydro F, tétrahydro B dans les urines.

Par contre, on trouve dans les urines des quantités importantes du dérivé *tétrahydro S,* métabolite de la 11-désoxycorticostérone (composé S) et du tétrahydro-désoxycorticostérone, métabolite de la désoxycorticostérone. C'est le tétrahydro S qui, dosé comme le 17-hydroxycorticostéroïde par la réaction de Porter et Silber, en majore le taux.

Comme dans le chapitre précédent, nous retrouvons dans ce cas les épreuves de stimulation par l'A.C.T.H. et de freinage par la cortisone ou la déxaméthazone.

CHAPITRE II

Pseudo-hermaphrodisme féminin par tumeur virilisante chez la mère

Exceptionnellement, le pseudo-hermaphrodisme féminin est la conséquence d'une imprégation androgénique du fœtus pendant la grossesse chez une femme porteuse d'une tumeur virilisante de l'ovaire (arrhénoblastome).

On note une observation de Bretnati à ce sujet.

CHAPITRE III

Pseudo-hermaphrodisme féminin iatrogène

En l'absence de toute hyperplasie surrénale ou chez la mère de tumeur virilisante, on rencontre de nombreux cas de pseudo-hermaphrodisme féminin entraînés par des *thérapeutiques intempestives de la mère pendant la grossesse.*

Les intéressants travaux de WILKINS ont rapporté 101 cas de filles présentant à la naissance des signes de masculinisation des organes génitaux externes, ces filles étant issues de mères ayant reçu des hormones durant leur grossesse. Il est impossible, sur le plan clinique, de distinguer ces cas de pseudo-hermaphrodismes féminins de ceux de l'hyperplasie surrénale. *Mais le taux des 17-cétostéroïdes y est normalement presque nul.* Plus tard, les lésions constituées demeurent mais n'évoluent pas et, dans de rares cas suivis jusqu'à la puberté, celle-ci s'est faite normalement.

I) *97 % des cas* rapportés par WILKINS *étaient dus à l'absorption de stéroïdes* pendant la grossesse et, le plus souvent, dans le but du maintien de cette dernière.

Les principales substances en cause sont les suivantes :

— 17-éthinyl-testostérone à la dose de 20 à 250 mg par jour (34 cas) ;
— 17-éthinyl-19-nor-testostérone à la dose de 10 à 40 mg par jour (35 cas) ; nor-éthandrol (1 cas) ;
— testostérone ou méthyl-testostérone : moyenne de 3 à 9 mg par jour (15 cas) ;
— progestérone intra-musculaire (2 cas).

Tous ces produits sont progestogènes et ont un effet comparable à celui des androgènes classiques alors même qu'ils ne semblent pas virilisants chez l'adulte. Cette divergence tient peut-être à la différence de sensibilité des organes récepteurs et à une perturbation des stéroïdes durant leur traversée du placenta.

Quel qu'en soit le mécanisme, ces constatations doivent faire abandonner l'usage de ces progestatifs pendant la grossesse et surtout entre le deuxième et le quatrième mois.

Cependant, les deux cas publiés mettant en cause la progestérone restent contestables. En effet, COURRIER et JOST dénient toute action virilisante de la progestérone chez le fœtus. S'agit-il alors de l'utilisation de produits impurs ou bien encore de l'ignorance de la thérapeutique suivie ?

II) Sur les 101 cas décrits par WILKINS, nous en avons donc noté 97 dus à l'emploi de stéroïdes. Restent alors *4 cas pour lesquels la substance imputable est le stilbœstrol.* L'explication est là difficile à fournir. Faut-il invoquer le relais d'une hyperplasie surrénalienne provoquée par l'usage des œstrogènes ? En fait, ces cas restent mystérieux ou peut-être encore ne s'agit-il que de simples coïncidences.

En résumé, si œstrogènes et progestérone injectable doivent continuer à être prescrits au cours de certaines grossesses pathologiques, il faut absolument proscrire les progestatifs oraux dont l'emploi doit être réservé en dehors de toute grossesse.

CHAPITRE IV

Pseudo-hermaphrodisme féminin cryptogénétique

Il existe de très rares cas de pseudo-hermaphrodisme féminin idiopathiques, non familiaux où aucune explication de l'inter-sexualité ne peut être fournie. Ils représentent en effet 1/3 des cas de pseudo-hermaphrodisme féminin sans rapport avec une hyperplasie surrénale, soit 2 % des pseudo-hermaphrodismes féminins dans leur ensemble.

La chromatine y est féminine, le taux des 17-cétostéroïdes y est normal et ces cas ne sont pas évolutifs et se comportent par la suite comme les précédents.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

A la naissance, c'est le diagnostic du sexe mal différencié.

Les arguments rapidement disponibles pour le diagnostic sont les suivants :

1) L'anamnèse :

a) *L'histoire familiale* à la recherche de cas analogues. En effet, un ou plusieurs cas semblables au sein d'une même fratrie imposent presque le diagnostic d'hyperplasie surrénale. De même un ou plusieurs cas de mort précoce par collapsus et déshydratation évoquent ce diagnostic.

b) *L'histoire de la grossesse* à la recherche de thérapeutique intempestive par les progestatifs androgènes.

2) L'analyse des signes cliniques :

Elle se fait, au besoin, par opacification par voie basse des voies génito-urinaires. Cet examen, qui peut être pratiqué dès le plus jeune âge, apporte des renseignements précieux sur la morphologie des voies génitales et urinaires dont la simple inspection de la région ne donne qu'un reflet imparfait.

3) L'étude de la chromatine sexuelle :

Elle différencie, en quelques heures, les deux variétés de pseudo-hermaphrodisme mâle et féminin. En effet, la chromatine présente des particularités différentes dans chaque sexe.

Cette étude se fait simplement sur des cellules de la peau prélevées par biopsie ou sur des cellules de la muqueuse buccale obtenues par frottis.

4) Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires :

Il permet également, rapidement, de séparer l'hyperplasie surrénale des autres formes de pseudo-hermaphrodisme.

Dans tous les cas douteux, le *diagnostic complet ne sera fait que par l'exploration chirurgicale* pratiquée plus tard.

Mais avant d'entreprendre en particulier ce dernier examen, il y aura une première décision à prendre, celle de *la déclaration du sexe.*

Même si le diagnostic n'est pas achevé, *tous les sujets qui n'ont pas une verge complète* doivent être déclarés filles et par suite élevés en filles. En aucun cas, le sexe de l'état civil ne sera changé après l'âge de trois ans, date après laquelle cette décision risquerait de provoquer des troubles psychiques importants.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

L'orientation psycho-sexuelle des sujets atteints de pseudo-hermaphrodisme féminin est sous la dépendance de l'éducation qu'ils reçoivent en fonction du sexe qui leur a été conféré. Il est pratiquement impossible d'envisager un changement de sexe chez un sujet parvenu à l'âge de la puberté et même bien avant. Pour MONEY et HAMPSON, la période critique de l'orientation psycho-sexuelle se situe vers dix-huit mois, elle est bien établie à deux ans et même à peu après indéracinable sous peine de conflits graves à partir du moment où l'enfant a appris à parler.

Il a été dit précédemment que tous les sujets qui n'ont pas une verge complète doivent être déclarés filles et élevés en filles.

C'est là qu'interviendra *une chirurgie réparatrice.*

L'amputation du clitoris hypertrophié, la réfection de la vulve et du vagin se fera un peu plus tard vers deux ans, mais de toute façon toujours avant l'âge de la puberté.

Les cas les plus rares qui auront été déclarés garçons en raison du développement presque complet dans le sens masculin de leurs organes génitaux, seront alors castrés et traités par la testostérone à la demande.

* *

Là s'arrête le traitement des pseudo-hermaphrodismes féminins quand ils ne sont pas dus à l'HYPERPLASIE SURRÉNALE. Dans ce dernier cas, les mêmes directives demeurent, mais on

sait qu'aujourd'hui le diagnostic précoce de cette hyperplasie et son *traitement régulier,* dès la première enfance, *par la cortisone ou les corticoïdes* utilisés selon les règles de WILKINS, *modifient complètement l'évolution de la maladie;* ils en empêchent la poursuite de la virilisation, la pseudo-puberté et la prématuration squelettique, ces sujets faisant à l'âge normal une puberté de type féminin. *Le pronostic est d'autant plus favorable que le traitement est commencé tôt.* Il y a intérêt à l'entreprendre dès la première année.

La cortisone peut être employée en injections intra-musculaires deux à trois fois par semaine ou par la bouche. Les doses quotidiennes sont, chez l'enfant, de 20 à 50 mg de cortisone; chez l'adulte, des doses de 100 mg de cortisone sont souvent nécessaires. La dose est à adopter dans chaque cas pour :

1° Réduire le taux des 17-cétostéroïdes urinaires à moins de 1 mg/24 heures chez le nourrisson, moins de 2 mg/24 heures chez le jeune enfant, et à un taux normal chez l'adulte.

2° Ramener le rapport âge osseux/âge statural le plus près possible de l'unité.

3° Réduire ou supprimer la virilisation.

L'adaptation de cette hormonothérapie substitutive est facile. Elle doit être continuée indéfiniment. Les résultats sont remarquables au point de vue somatique, sexuel et psychique.

La puberté doit ainsi s'effectuer normalement. Chez les femmes adultes, les règles s'établissent et plusieurs grossesses ont pu être observées après la mise en route du traitement.

Il est certain enfin qu'un dépistage précoce de l'affection dès les premiers mois de la vie, en particulier dans les fratries atteintes, permet un traitement avant l'installation d'une virilisationet de troubles de croissance osseuse et somatique, avec des résultats meilleurs.

* *

LE SYNDROME DE DEBRÉ-FIBIGER est soumis aux mêmes règles de traitement. Mais là, ce qui, au départ tout au moins,

domine le diagnostic et le pronostic, est le syndrome de perte de sel. L'existence de ce dernier entraînera donc un traitement supplémentaire.

Le début du traitement est à faire, en pratique, dans deux circonstances différentes :

A) Lorsque l'on voit l'enfant en CRISE GRAVE de déshydratation aiguë avec collapsus, le traitement doit être fait d'extrême urgence, sans perte de temps à des examens inutiles.

1) On installe par cathéter veineux, une perfusion goutte à goutte de solution comportant :

— soluté glucosé à 5 % : 2 litres;
— soluté de ClNa à 10 % : 160 cm^3;
— hémisuccinate de cortisone : 25 mg.

On passe par kg de poids : 50 cm^3 de cette solution en une demi-heure; puis 50 cm^3 en une heure et demie; puis 150 cm^3 dans le reste des vingt-quatre heures.

2) On injecte par voie intra-musculaire de 0,5 à 1 mg par kg de D.O.C.A.

Ce traitement est à continuer ensuite suivant les principes qui suivent.

B) EN CAS DE DÉBUT PROGRESSIF ou d'hypotrophie avec vomissements, on dispose de plus de temps pour grouper les trois traitements : sel, D.O.C.A. et cortisone ou hydrocortisone.

D'où les trois temps qui sont conseillés pour l'adaptation du traitement.

1) Dans un premier temps, on donne en injection 5 mg/kg/jour de cortisone, on ajoute suivant le taux d'élimination urinaire de chlorure de sodium 2 à 5 g par jour de sel *per os* et on injecte 1 mg par jour de D.O.C.A. intra-musculaire, en augmentant de 1 mg par jour jusqu'à baisse de la kaliémie à moins de 6 mEq/litre.

Le but immédiat poursuivi est la suppression des vomissements, le rétablissement de l'eutrophie, la réduction de la

kaliémie à moins de 6 mEq/litre et ceci sans apparition d'œdèmes ni d'hypernatrémie.

2) Après quelques semaines de traitement et en maintenant des doses assez fortes de cortisone, il est souvent possible d'abandonner la D.O.C.A. Si ceci est impossible, on peut implanter des pellets de 100 mg de D.O.C.A. On varie ensuite les quantités de sel pour maintenir l'équilibre.

3) Après l'âge d'un an environ, la D.O.C.A. devient le plus souvent inutile et cortisone et sel deviennent suffisants.

Toutefois, l'équilibre de ces enfants est longtemps précaire, des crises soudaines peuvent survenir et poser de nouveaux problèmes thérapeutiques.

Toutefois la maladie, lorsqu'elle est repérée, est diagnostiquée très tôt et le résultat du traitement cortisonique peut être paradoxalement souvent meilleur que dans les autres formes. Par ailleurs, en cas d'intervention plastique sur les organes génitaux externes, le stress opératoire pouvant déclencher une crise de perte de sel, l'apport salin, la cortisone et ll D.O.C.A. doivent être très surveillés en pareil cas.

* *

Dans les formes hypertensives, la cortisone suffit à tout remettre en ordre. Aucun traitement particulier ne semble nécessaire pour l'hypertension artérielle.

CONCLUSIONS

Le terme de pseudo-hermaphrodisme féminin ou gynandroïde désigne une anomalie au cours de laquelle, malgré une chromatine féminine, des ovaires, des trompes et un utérus normaux, l'aspect des organes génitaux externes est plus ou moins masculin.

Il semble qu'une telle anomalie soit liée à l'imprégnation du fœtus femelle par des androgènes d'origine variée, entre la septième et la douzième semaine de la vie intra-utérine, au moment de la différenciation du sinus uro-génital, du tubercule génital des replis et des bourrelets génitaux.

• Quatre variétés étiologiques de pseudo-hermaphrodisme féminin peuvent être individualisées à l'heure actuelle.

1) Les pseudo-hermaphrodismes féminins par hyperplasie congénitale des surrénales

Il s'agit d'une affection héréditaire et familiale dans laquelle existe un trouble de la synthèse du cortisol, par défaut d'un des enzymes réglant sa synthèse à l'état normal. On en décrit deux variétés étiologiques :

A) *Les insuffisances de la 21-hydroxylation*

a) *Cliniquement,* celles-ci associent :
— un syndrome de virilisation plus ou moins marqué;
— des organes génitaux internes féminins;

— une croissance accélérée, mais une taille définitive inférieure à la normale par disparition précoce des cartilages de conjugaison par imprégnation massive d'androgènes;
— un développement psychique conforme à l'âge chronologique;
— l'absence d'hypertension artérielle.

b) *Biologiquement,* on note :
— essentiellement l'augmentation des 17-cétostéroïdes urinaires et celle du prégnanetriol, parfois des œstrogènes;
— par contre, les 17-hydroxycorticoïdes sont éliminés à des taux faibles;
— les épreuves dynamiques d'accentuation par l'A.C.T.H. et de freination par les corticoïdes (dexaméthazone) majorant ou faisant régresser encore les anomalies.

c) Une variante : *le syndrome de Debré-Fibiger* que l'on observe dans la moitié des cas environ et qui consiste dans une insuffisance surrénale grave d'apparition précoce (avant la septième semaine) avec ses troubles digestifs, ses accidents de collapsus, ses anomalies biologiques (augmentation de la chlorurie et de la natrurie, baisse de la natrémie et de la chlorémie, élévation de la kaliémie). Le pronostic, extrêmement péjoratif initialement, s'améliore avec l'âge.

B) *Les insuffisances de la 11-hydroxylation*

a) Sont plus rares et de connaissance plus récente.

b) Se différencient des insuffisances de la 21-hydroxylation :
— *cliniquement* par une *hypertension artérielle* modérée et permanente (désoxycorticostérone);
— *biologiquement* par *l'augmentation des 17-hydroxycorticoïdes urinaires,* les 17-cétostéroïdes et le prégnanetriol étant également augmentés;
— les épreuves dynamiques d'accentuation et de freination donnent des résultats comparables à ceux observés lors des insuffisances de la 21-hydroxylation.

2) Les pseudo-hermaphrodismes féminins par tumeur virilisante chez la mère (ovaire) sont exceptionnels.

3) Les pseudo-hermaphrodismes féminins peuvent être consécutifs à l'absorption de stéroïdes par la mère au cours de la grossesse : il s'agit essentiellement de *progestatifs* oraux, dérivés métaboliques de la testostérone, dont l'administration doit être proscrite au cours de la grossesse. Les œstrogènes et la progestérone proprement dite injectable ne semblent pas devoir présenter les mêmes inconvénients.

4) Enfin, 2 % des cas de pseudo-hermaphrodismes féminins sont crypto-génétiques. Ils ne sont pas évolutifs.

• Le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme féminin se pose à la naissance comme le diagnostic du sexe mal adapté. Trois moyens y contribuent :

— l'étude de l'anamnèse : recherche de cas familiaux, thérapeutique prescrite pendant la grossesse;

— l'étude de la chromatine sexuelle, qui établit le diagnostic entre les deux variétés mâle et femelle de pseudo-hermaphrodisme;

— le dosage des 17-cétostéroïdes qui permet de séparer l'hyperplasie surrénale des autres formes de pseudo-hermaphrodismes.

Dans les cas douteux, le diagnostic complet ne sera effectué que par *l'exploration chirurgicale* pratiquée plus tard.

• Au point de vue thérapeutique :

1) *La déclaration du sexe* est la première décision à prendre : *tous les sujets qui n'ont pas une verge complète doivent être déclarés filles et, par suite, élevés en filles.*

— Les interventions plastiques sur l'appareil génital seront exécutées vers l'âge de deux ans, de même que, dans

les cas douteux, l'exploration chirurgicale abdominale destinée à compléter le diagnostic.

— En aucun cas, le sexe de l'état civil ne sera changé après l'âge de trois ans.

— Là s'arrête le traitement des pseudo-hermaphrodismes féminins quand ils ne sont pas dus à l'hyperplasie surrénale.

2) *Dans ce dernier cas, il faut ajouter à ces directives un traitement par la cortisone ou les corticoïdes,* dont les résultats seront d'autant meilleurs qu'il aura été commencé plus tôt, et que l'on maintiendra de façon quasi indéfinie sous contrôle biologique régulier. L'hormonothérapie sera adaptée à chaque situation.

3) *Le syndrome de Debré-Fibiger* se traite de la même façon mais requiert :

— au départ, l'administration de doses importantes de sel (4 à 8 g par jour I.V.), de D.O.C.A. et d'hydrocortisone;

— par la suite, l'adjonction de D.O.C.A. et de sel au traitement cortisonique habituel.

4) *Les formes hypertensives* sont améliorées par la cortisone seule.

Tels apparaissent les pseudo-hermaphrodismes féminins ou gynandroïdes, affection relativement rare mais qui soulève des problèmes étiologiques cliniques, psychologiques, pronostiques et thérapeutiques difficiles, qui ne peuvent trouver leur solution que par une étude soigneuse et approfondie en milieu spécialisé.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
LAMY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

APERT (M.). — Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales, hirsutisme et progéna. (*Bull. Soc. Pediat. Paris,* 1910, *12,* 510.)

BARTTER (F.C.), ALBRIGHT, FORBES, LEAF, DEMPSEY, CAROLI. — The effect of adrenocarticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with H.S.C. : on attempt to explain and correct its discorderer hormonal pattern. (*J. Clin. Investig.,* 1951, *30,* 237.)

BLIZZARD (R.M.), LIDDLE (G.W.), MIGEON (C.J.) et WILKINS (L.). — Aldosteron excretion invirilizing adrenal hyperplasia. (*J. Clin. Investig.,* 1959, *38,* 1442.)

BONGIOVANNI (A.M.) et CLAYTON (G.W.). — A simplified method for the routine determination of pregnanetriol and pregnanediol in urine. (*Bull. John Hopkins Hosp.,* 1954, *94,* 180.)

BONGIOVANNI (A.M.) et EBERLEIN (W.R.). — Physiopathology adrenal hyperplasia. (*Metabolism,* 1960, *9,* 326.)

— Clinical and metabolic varia. (*Pediatrics,* 1955, *16,* 628.)

BONGIOVANNI (A.M.), EBERLEIN (W.R.) et CARA (J.). — Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrom. (*J. Clin. Endocr. Metab.,* 1954, *14,* 209.)

BONGIOVANNI (A.M.). — An usual steroid pattern in congenital adrenal hyperplasia deficiency of B-B-hydroxy-dehydrogenase. (*J. Clin. Endocr. Metab.,* 1961, *21,* 860.)

BONGIOVANNI (A.M.) et MAC PADDEN (A.J.). — Steroids during pregnancy and possible foetal consequences. (*Fest. and Ster.,* 1960, *11,* 181-186.)

Bricaire (H.), Kuss (R.), Laudat (P.), Gravelleau (J.) et Aubert (F.). — Deux observations d'hyperplasie congénitale des surrénales dans la même fratrie avec élimination de tétra-hydro-S mais sans H.T.A. (*Acta Endocr.*, suppl. *51*, 387; — *Ier Congrès Intern. Endocr.*, Copenhague, juillet 1960.)

Bricaire (H.), Tourneur (R.), Leprat (J.), Gennes (J.L. de). — Les dysgénésies gonadiques avec hémorragies pseudo-menstruelles. A propos de trois observations personnelles. (*Presse Méd.*, 1961, *69*, 425.)

Butler, Ross et Talbot. — Probable adrenal insufficiency in a infant with adreno genital syndrom. (*J. Ped.*, 1939, *15*, 831.)

Childs (B.), Grumback (M.M.) et Vanwycz (J.J.). — Virilizing adrenal hyperplasia. A genetic and hormonal study. (*J. Clin. Investig.*, 1956, *35*, 213.)

Coppage (W.S.), Lieddle (G.W.). — Metabolic studies with a steroid isolated from the urine of patients with « Salt losing » congenital adrenal hyperplasia. (*J. Clin. Endocr. Metab.*, 1960, *20*, 279.)

Courrier (R.) et Jost (A.). — Intersexualité fœtale provoquée par le pregnenitrolone au cours de la grossesse. (*C.R. Soc. Biol.*, 1942, *136*, 395.)

Decourt (J.). — Les pseudo-hermaphrodismes féminins. (*Actualités Endocrinologiques*, Edition de Médecine Pratique, 1960.)

Decourt (J.), Jayle (M.F.), Beaulieu (E.) et Mauvais (P.). — Les virilismes tardifs para ou post-pubertaires. (*Sem. Hôp. Paris*, 2 juin 1961, *31*, 6, 37, 1825-1834.)

Dorfman (R.I.). — Adreno cortical steroids in humans. (*Metabolism an generalisation in Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*, Boston, 1955, vol. 8, p. 112.)

Dyrenfurth (I.), Sybulski (S.), Notchev (V.), Beck (J.C.) et Venning (E.H.). — Urinary corticosteroid excretion patterns in patients with adreno cortical dysfunction. (*J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1958, *18*, 391.)

EBERLEIN (W.R.) et BONGIOVANNI (A.M.). — Plasma and urinar : corticoids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. (*J. Biol. Chemistry,* 1956, *223,* 85.)

FUKUSHIMA (D.K.), BRADLOW (H.L.), HELLMAN (L.), ZUMOFF (B.) et GALLOCHER (T.F.). — Study of 17 hydroxy progesterone by C14 in man. (*J. Clin. Endocr. Metab.,* 1961, *21,* 765.)

FUKUSHIMA (D.K.), BRADLOW (H.L.), HELLMAN (L.), GALLOCHER (T.F.). — Studies of 21 desoxy hydrocortisone by C14 in man. (*J. Clin. Endocr. Metab.,* 1959, *19,* 393.)

GALLAIS (A.). — Le syndrome génito-surrénal. Etude anatomo-clinique. (*Thèse,* Paris, 1912, n° 225.)

GUINET (P.) et BERTRAND (J.). — Le pseudo-hermaphrodisme féminin. (*Rev. Lyon. de Méd.,* 1960, *9,* 113.)

JACOBS (D.R.), VAN DER POLL (J.), GABRIELOVE (L.) et SOFFER (L.J.). — 17 anhydroxyprogesterone and salt losing steroids relation to congenital adrenal hyperplasie. (*J. Clin. Endocr. Metab.,* 1961, *21,* 209.)

JAILER (J.W.). — Recent studies on adrenal hyperplasia. (In : *Transaction N.Y. Acad. Science,* séries II, 1961, *12,* 262.)

JAOUNE (F.A.), BEAULIEU (E.E.), JAYLE (M.F.). — Fractionnement par chromatographie sur papier des 17-cétostéroïdes neutres urinaires au cours de l'hyperplasie virilisante congénitale cortico-surrénale. (*Acta Endocr.,* 1957, *26,* 30-42.)

JOST (A.). — Action sur la croissance des embryons de divers androgènes injectés à la rate gestante. (*Ann. d'Endocr.,* 1956, *17,* 118.)

LAUDAU (R.L.) et LUBICHI (K.). — Inhibition of the sodium retraining influence of aldosterone by progesterone. (*J. Clin. Endocr. Metab.,* 1958, *18,* 1237.)

LELONG (M.), PETIT (P.), CANLORBE (P.), SEBAOUN ZUCMAN (M.) et CENDRON (J.). — Les anomalies de la détermination sexuelle. A propos de 12 observations personnelles. (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Péd.,* 1959, *35,* 581.)

MILLER (Ph.D.), HAMISH (N.), GEOFFREY (C.), MAC INTOSE (M.C.S.), ROBINSON (M.O.) et JAMES (R.). — Occurence of congenital adrenal hyperplasia in holf sisters. (*Pediatrics,* 1961, *28,* 946.)

NEHER (R.), DESAULLES (P.), VISCHER (E.), WERLAND (P.) et WETTSTEIN (A.). — Isolierung Konstitution und synthese eines neven steroides on Nenernnierer. (*Helv. Chim. Acta,* 1959, *41,* 16, 667.)

PRADER (A.). — Die haufigkeit des Kongenitalen adreno-genitalen syndrome. (*Helv. Paediatr. Acta,* 1958, *13,* 426.)

— *Helv. Paed. Acta,* 1 vol., 6 décembre 1957, 12 fasc.

PRADER (A.), SPAHR (A.) et NEHER (R.). — Erzöhte Aldosteron dusscheindung beim Kongenitalen adreno-genitalen Syndrom. Ein Beitrag zur Pathogenese des Syndros. (*Schweiz. Med. Wschr.,* 1955, *85,* 1085.)

ROSENBERG (E.), DUFAULT (F.), BLOCK (E.), BUDNITZ (E.), BUTER (P.), BREM (J.). — Modification of progressive reduction of sodium intake of steroid excretion on electrolyte balance in salt losing adrenal hyperplasia. (*J. Clin. Endocr. Metab.,* 1960, *20,* 214.)

SAINGER et collab. — The occurence of congenital adrenal hyperplasia in firts cousins. (*J. Dis. Child.,* 1960, *99,* 636.)

SERINGE (Ph.), BACH (Ch.), LOEWE-LYON (S.), HALLEZ (J.), BOLOUET (L.) et VÉRON (P.). — Les différentes variétés de pseudo-hermaphrodisme féminin ne relevant pas de l'hyperplasie surrénale congénitale. (*Sem. Hôp. Paris,* 1961, *37,* 57-66.)

SHEPHARD (Th.) et KLAUSEN (S.W.). — Cases of adreno-genital syndrom with hypertension treated with cortisone. (*Pediatrics,* 1951, *8,* 805.)

STANBURRY (J.B.), WYNGAARTEN (J.B.) et FREDRICKSON (D.S.). — The metabolic basis of inherited diseases. (Toronto, Mac Grall Hill Book Company, 1960.)

SYDNOR (K.L.), KELLEY (V.L.), RAILE (R.B.), ELY (R.S.) et SAYER (S.G.). — Blood adrenocorticotrophism in children with con-

genital adrenal hyperplasia. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, *82*, 695.)

VALENSI (J.G.). — Les anomalies de la différenciation sexuelle. (*La Tunisie Médicale*, 1962.)

VAGUE (J.), SIMONIN (R.) et CARCASSONNE (Y.). — Les pseudo-hermaphrodismes féminins ou gynandroïdes. (*Rev. Prat.*, 1er mars 1961, *11*, 7, 687-694.)

WILKINS (L.). — Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence. (Trad. française J. Belaiseh et A. Cohen, Paris, Maloine édit., 1959, 543 p.)

— Masculinisation of the female fetus associated with oral administration of progestions. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1960, *172*, 993.)

— Abnormalities of sex differentiation. Classification, diagnosis selection of gender of cearing and treatment. (*Pediatrics*, 1960, *26*, 846.)

— Traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante. (*Acta Endocr.*, suppl. 50, 99; — *Ier Congrès Internat. d'Endocr.*, Copenhague, juillet 1960.)

WILKINS (L.), KLEIN (R.) et LEWIS (R.A.). — The response to A.C.T.H. in various types of adrenal hyperplasia. (In : *Proc. First Clin. A.C.T.H. Conf.*, Philadelphia, Edited by J.R. Mote, The Blakiston Company, 1950, p. 184.)

WILKINS (L.), LEWIS (R.A.), KLEIN (R.) et ROSENBERG (E.). — Suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. (*Bull. John Hopkins Hospital*, 1959, *86*, 249.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7

Chapitre I. — Pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie congénitale des surrénales 9

A. — Aspects cliniques et biologiques des hyperplasies par défaut de la 21-hydroxylation 11

I) *Description clinique du syndrome de virilisation* . . 12

II) *Les désordres biologiques* 14

B. — Aspects cliniques et biologiques des hyperplasies par défaut de la 11-hydroxylation 17

Chapitre II. — Pseudo-hermaphrodisme féminin par tumeur virilisante chez la mère 19

Chapitre III. — Pseudo-hermaphrodisme féminin iatrogène 20

Chapitre IV. — Pseudo-hermaphrodisme féminin cryptogénétique . . 22

Chapitre V. — Diagnostic 23

Chapitre VI. — Traitement 25

CONCLUSIONS 29

BIBLIOGRAPHIE 33

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^